

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-215765

(43)Date of publication of application : 28.08.1990

(51)Int.Cl.

C07C401/00
A61K 31/59

(21)Application number : 01-035782

(71)Applicant : HOXAN CORP

(22)Date of filing : 15.02.1989

(72)Inventor : MORIMOTO YUJI
MARUYAMA SHUJI

(54) 22,23-SECO-1,7,8-TRYHYDROXYVITAMIN D OR DERIVATIVE THEREOF

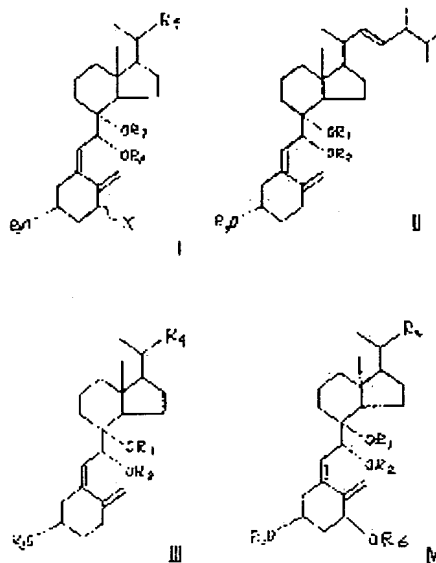
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: Compounds of formula I [R₁ to R₃ are H or OH protective group; R₄ is CHO or CH₂OR₅ (R₅ is H or OH protective group); X is H, OH or derivative thereof].

EXAMPLE: 3β-7-Bis-(t-butyl dimethylsilyloxy)-20(S)-formyl-8-hydroxy-9,10-seco- prena-5(Z),10(19)-diene.

USE: An intermediate capable of ready induction into a fragment corresponding to A, C or D ring part used in combining the fragment corresponding to A ring with the fragments corresponding to C and D rings as one method for synthesis of vitamin D derivatives.

PREPARATION: A compound of formula II is subjected to an oxidative cleavage selective at 22 and 23 positions in an inert solvent and then to a reduction, etc., to prepare a compound of formula III belonging to formula I. The prepared compound is subjected to aryloxylation using a metallic oxide such as SeO₂ or a peroxide in an inert solvent, thus obtaining the objective compound of formula IV. (R₆ is H or OH protective group) belonging to formula I.



BEST AVAILABLE COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-215765

⑬ Int.Cl.³

C 07 C 401/00
A 61 K 31/59

識別記号

ADF

庁内整理番号

7419-4H
7375-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)8月28日

審査請求 有 請求項の数 3 (全12頁)

⑮ 発明の名称 22, 23-セコ-1, 7, 8-トリヒドロキシビタミンDあるいはその誘導体とその製造方法

⑯ 特 願 平1-35782

⑰ 出 願 平1(1989)2月15日

⑱ 発 明 者 森 本 裕 司 北海道札幌市白石区菊水五条2丁目3番17号 株式会社ほくさんほくさん研究所内

⑲ 発 明 者 丸 山 修 二 北海道札幌市白石区菊水五条2丁目3番17号 株式会社ほくさんほくさん研究所内

⑳ 出 願 人 株式会社ほくさん 北海道札幌市中央区北三条西1丁目2番地

㉑ 代 理 人 弁理士 齋藤 義雄

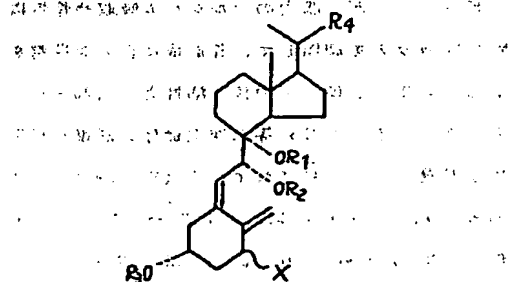
明 細 書

1 発明の名称

22, 23-セコ-1, 7, 8-トリヒドロキシビタミンDあるいはその誘導体とその製造方法。

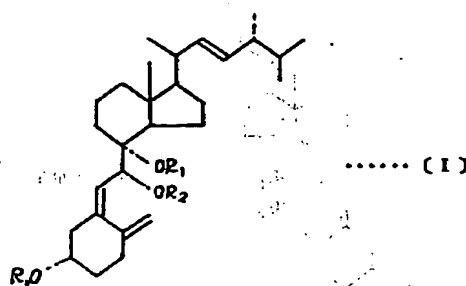
2 特許請求の範囲

(1) 次の式をもつ化合物



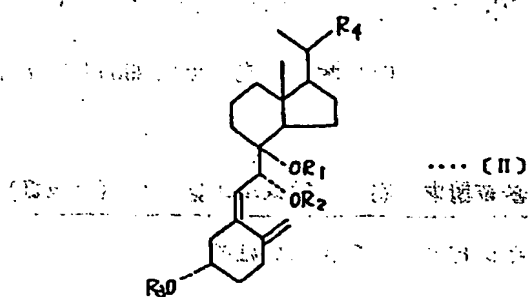
(ここでR₁, R₂, R₃は同一若しくは異なる水素原子またはヒドロキシ保護基を示し、R₄はアルデヒド基または-CH₂OR₅(R₅は水素原子またはヒドロキシ保護基)を示し、Xは水素、ヒドロキシ若しくは、その誘導体を示す。)

(2) 下記(I)式

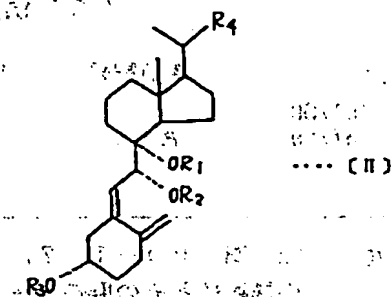


(ここでR₁, R₂およびR₃は同一若しくは異なる水素原子またはヒドロキシ保護基を示す。)で表わされる7,8-ジヒドロキシビタミンDまたはその誘導体を不活性溶媒中で選択的に22,23位を酸化的開裂反応に付した後、還元反応等を行なうことを特徴とする

下記(Ⅱ)式



(3) 下記(Ⅱ)式

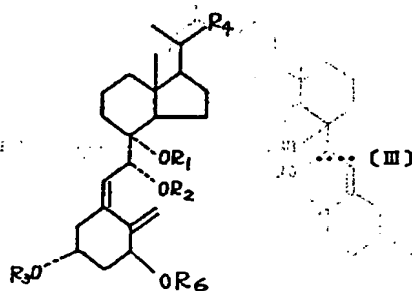


(ここで R_1 、 R_2 、 R_3 は同一若しくは異なる水素原子またはヒドロキシ保護基を示し、 R_4 はアルデヒド基または $-CH_2OR$ (R は水素原子またはヒドロキシ保護基)を示す)

で表わされる22-セコ誘導体の製造方法。

で表わされる22-セコ誘導体を、不活性溶媒中にて二酸化セレン等の金属酸化物か過酸化物によりアリール酸化することとを特徴とする

下記(Ⅲ)式



(ここで R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一若しくは異なる水素原子またはヒドロキシ保護基を示し、 R_6 はアルデヒド基または $-CH_2OR$ (R は水素原子またはヒドロキシ保護基)を示す)

で表わされる22,23-セコ-1,7,8-トリヒドロキシビタミンDまたはその誘導体の製造方法。

3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は22,23-セコ-1,7,8-トリヒドロキシビタミンDまたはその誘導体としての新規化合物と、当該化合物を、7,8-ジヒドロキシビタミンDまたはその誘導体から製造するための方法に関する。

〔従来の技術〕

ビタミンDが、腸内のカルシウム吸収や骨無機物再吸収などを調節して、骨形成に重要な役割を果たしていることは、その代謝活性と、1,25-ジヒドロキシビタミンD等の作用機序の詳細な研究により最近明らかにされている(H.F.De Luca その他「Ann.Rev.Biochem」第52巻、P.411,1983年)；M.Ikekawa,「Medicinal Chem.Reviews」第7巻、P.333,1987年)。

また最近1,25-ジヒドロキシビタミンDがin vitroでマウス骨髄性白血病細胞(M1)の増殖を強く抑制し、単球マクロファージへの分化を促進する作用が報告。(E.Abe その他「Proc.Natl.Acad.Sci.USA」第78巻、P.2838,1981年)されて以来、種々の腫瘍細胞の分化誘導が報告され

(Y. Suda その他, Bone & Mineral Res. / 4, ed. W.A. Peck, Elsevier, Amsterdam, P.1, 1988年) に至りビタミンD分野の新たな展望が期待されている。

実際にこれを白血病の治療に用いようとする試みが行われており (K.R. Robert その他「Scand. J. Haematol. Suppl.」第44巻, P.38, 81, 1988年) この分野の急速な進展が期待される。

ところで、上記の様な作用発現のためには、活性化合物のほとんどが、そのA環部の1 α 位に水酸基を有していることから、1 α -水酸基は必須の置換基であると考えられる。

従って現在までに1 α -ヒドロキシビタミンD誘導体の合成が活発に行なわれてきている。

(N. Ikekawa, その他, 「有機合成化学」第37巻, P.755, 1979年; C. Kaneko, 「有機合成化学」第33巻, P.75, 1975年; B. Lythgoe, 「Chem. Soc. Rev.」第9巻, P.449, 1980年; R. Pardo, その他, 「Bull. De La Soc. Chim. De Fr.」P.88, 1985年)。

P.4819, 1986年

2) ビタミンD C-22アルデヒド、作簡側鎖ビタミンD誘導体合成の鍵中間体, B.F. De Luca, その他, 「Tetrahedron Lett.」第28巻, P.6128, 1987年

上記1)の報告例はビタミンD体を一旦トランスビタミンD体としてC(1)位アリール酸化し、再びこれを光反応等によりビタミン体へと変換するものであり、2)の報告例においてはビタミン体を一旦3,5-シクロビタミンD体とした後C(1)位アリール酸化し、これを再びビタミンD体へと変換するものであり、1)、2)いずれの場合にもアリール位酸化の収率はあまりよくなく、1)の場合には、トランス体からシス体への変換に光反応を必要とし、2)の場合にはシクロビタミンD体からビタミンD体への変換に際し、トランス体も副生する等の欠点がある。

《発明が解決しようとする課題》

本願の請求項(1)では従来化合物に鑑み新規な22,23-セコ-1 α 、或いは1 β 、7,8-トリ

上記総説に見られる様に、これまでの合成の所とは、1 α -ヒドロキシ化ステロイドの合成に始まり、これから対応する1 α -ヒドロキシ-5,7 ジエンステロール誘導体に変換した後、周知の光化学的方法によって目的とするビタミンD誘導体を得るというものであり、多段階を要する非能率的な方法となっている。

しかも各誘導体についてその程度1 α -ヒドロキシ化ステロイドの合成から出発しており多くの手数を必要としている。

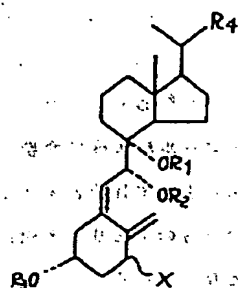
そこで、上記の問題点を改良するため、各種1 α -ヒドロキシビタミンD誘導体合成のための共通合成中間体として22,23-セコ-1 α -ヒドロキシビタミンD誘導体を設定し、本化合物の合成ならびに本化合物から各種1 α -ヒドロキシビタミンD誘導体への変換について次の様な報告がなされている。

1) ビタミンD α から25-ヒドロキシおよび1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD α の合成、R.H. Reese, その他, 「J. Org. Chem.」第51巻、

ヒドロキシビタミンDまたはその誘導体に係る非常に有用な化合物を得ようとするものであり、請求項(2)にあつては、7,8-ジヒドロキシビタミンD α あるいはその誘導体分子のC(22)、(23)結合を選択的に開裂することにより、請求項(1)の新規な化合物を得るものであり、更に請求項(3)にあつては、請求項(2)により開裂された化合物のC(1)位に直接水酸基を導入するものであり、鋭意研究を重ねることにより、前記従来合成法とは概念的にも実施面からしても根本的に異なり、後述の如き選択的C(22)、(23)開裂反応およびアリール酸化によりC(1)位に一つの酸素官能基を直接に付けるようにすることで、これまでは達成することのできなかった画期的に工業上有効にして、かつ効率のよい方法を提供しようとするのが、その目的である。

《課題を解決するための手段》

本願の請求項(1)では、上記の目的を達成するため、次の式をもつ化合物

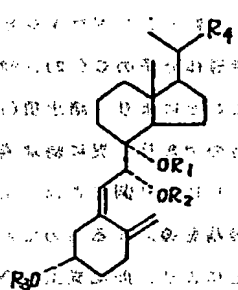


(ここで R_1 , R_2 , R_3 は同一若しくは異なる水素原子またはヒドロキシ保護基を示し、 R_4 はアルデヒド基または $-\text{CH}_2\text{OR}_5$ (R_5 は水素原子またはヒドロキシ保護基) を示し、 X は水素、ヒドロキシ若しくはその誘導体を示す) を提供するものであり、本願請求項(2)では

その誘導体を不活性溶媒中で選択的にC(22), (23)位を酸化的開裂反応に付した後に、還元反応等を行なうことを特徴とする。

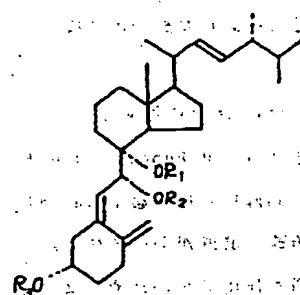
下記(II)式

その誘導体を不活性溶媒中で選択的にC(22), (23)位を酸化的開裂反応に付した後に、還元反応等を行なうことを特徴とする。



(ここで R_1 , R_2 , R_3 は同一若しくは異なる水素原子またはヒドロキシ保護基を示し、 R_4 はアルデヒド基または $-\text{CH}_2\text{OR}_5$ (R_5 は水素原子またはヒドロキシ保護基) を示す) で表わされる22-セコ誘導体の製造方法を提供しようとしており、更に本願請求項(3)では、本願請求項(2)で製造された22-セコ誘導体(II)式を不活性溶媒中にて二酸化セレン等の金属酸化物が過酸化物によりアリール酸化することを特徴とする。

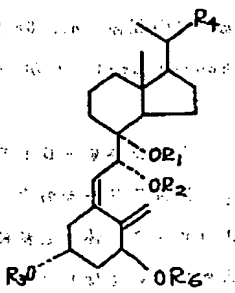
下記(I)式



(ここで R_1 , R_2 および R_3 は同一若しくは異なる水素原子またはヒドロキシ保護基を示す。) で表わされる7,8-ジヒドロキシビタミンDまたは、その誘導体を不活性溶媒中で選択的にC(22), (23)位を酸化的開裂反応に付した後に、還元反応等を行なうことを特徴とする。

下記(III)式

その誘導体を不活性溶媒中で選択的にC(22), (23)位を酸化的開裂反応に付した後に、還元反応等を行なうことを特徴とする。



(ここで R_1 , R_2 , R_3 および R_4 は同一若しくは異なる水素原子またはヒドロキシ保護基を示し、 R_5 はアルデヒド基または $-\text{CH}_2\text{OR}_5$ (R_5 は水素原子またはヒドロキシ保護基) を示す) で表わされる22,23-セコ-1,7,8-トリヒドロキシビタミンDまたはその誘導体の製造方法を提供しようとするものである。

《実施例》

本願請求項(2)に係る製造方法にて使用する前掲(I)式の化合物としては、次の如ものが公知

である。

すなわち、7,8-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロビタミンD₂ ($R_1 = R_2 = R_3 = H$) (Y. Wang, その他, 「Acta.Chim.Sin.」第24巻, P.126, 1958年) 等が知られている。

本請求項(2)では、まず第1段階として、上記の如き式(I)で表わされる化合物をアセトンあるいは1,2-ブタノール等の不活性溶媒中で金属酸化物例えば四酸化オスミウム等の酸化物の存在下、選択的にC(22), (23)二重結合のみを酸化し、相当する22,23-ジヒドロキシ体とし、次にこのジヒドロキシ体をメタ過ヨウ素酸ソーダ等の酸化剤により酸化的開裂反応に付してC(22), (23)-セコ体であるC(20)-フォルミル体とした後、さらにこのフォルミル基を水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤により還元し式(II)で表わされる新規な化合物が得られるのである。

請求項(3)はさらに、式(II)で表わされる本化合物を塩化メチレンあるいはアセトニトリル等の不活性溶媒中において、金属酸化物例えば二酸

化セレン等あるいは過酸化物の存在下これら金属酸化物等によりアリール酸化され、式(III)で表わされる新規な化合物を得る。

なお、このアリール酸化は少量の1 α -ヒドロキシ体と共に主成成分として1 β -ヒドロキシ体を与えるが、この1 β -ヒドロキシ体は相当するメシレート体のアセトリシス等により1 α -ヒドロキシ体へと効率よく変換される。

このようにして製造される上記式(II)および(III)式で表わされる化合物は公知の方法(W. H. Okamura, その他, 「J. Org. Chem.」第48巻, P.1414, 1983年;あるいは前出Y. Wang等の文献)により7,8結合を酸化的に開裂すれば、ビタミンD誘導体合成法の1つである、A環部相当フラグメントとC, D環部相当のフラグメントを結合する方法(E. G. Baggiolini, その他, 「J. Org. Chem.」第51巻, P.3098, 1986年; E. G. Baggiolini, その他, 特願昭59-52417; E. G. Baggiolini, その他, 特願昭60-22081;あるいは前出W. H. Okamura等の文献)の際に用いられるA

環部あるいはC, D環部相当のフラグメントに容易に誘導することができるなど非常に有用な化合物といえることができる。

以下具体的な実施例につき記述するが、その全体工程説明図にあって()内は各実施例の番号を、本印は請求項(2)による化合物(II)を、 \bullet は請求項(3)による化合物(III)を示し、化合物(II)及び(III)は、請求項(1)に係る新規な化合物である。

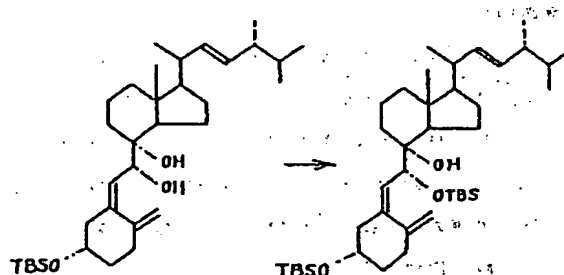
実施例(1)

3 β -O-(1-ブチルジメチルシリル)-7,8-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロビタミンD₂ 520mgおよび2,6-ルチジン400mgの乾燥塩化メチレン 50ml 溶液に氷冷下1-ブチルジメチルシリルトリフレート300mgを攪拌下滴下する。

反応液は室温にて2時間攪拌した後、塩化メチレン 50ml にて希釈後、水、10%塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム、水にて順次洗浄後、炭酸カリウムにて乾燥する。

溶媒留去後得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g、溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル=100:1 v/v)に付し、3 β -O-(1-ブチルジメチルシリル)-7,8-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロビタミンD₂ 500mgを得る。

すなわち上記反応は次式の通りである。



IRスペクトル $\nu_{max} (CHCl_3) cm^{-1}$: 3500

NMR スペクトル (CDCl₃) δ: 0.10(6H, S), 0.12
(6H, S), 0.85(9H, S), 0.95(9H, S),
3.40~3.90(1H, m), 4.90(2H, br s),
5.00(1H, d, J=10Hz), 5.00~5.20
(2H, m), 5.38(1H, d, J=10Hz)

マスペクトル (FD) m/e: 858(M⁺), 841, 801, 553,
527, 509, 438, 391, 383, 382, 381

実施例(2)

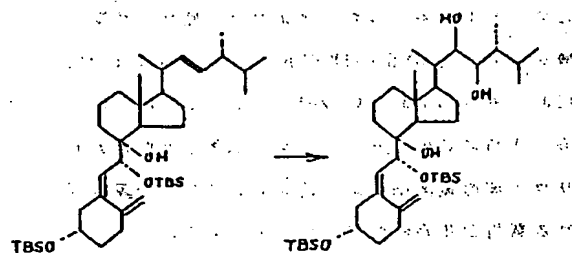
3β-O-(ヒープチルジメチルシリル)-7-
-(ヒープチルジメチルシリルオキシ)-8-ヒド
ロキシ-7,8-ジヒドロビタミンD₂ 100mg およ
び N-メチルモルフィリン-N-オキシド 30mg の
アセトシ 10ml, 水 1ml の溶液に四酸化オスミウ
ム触媒量のヒープチル 1ml 溶液を加え室温に
て13時間攪拌する。

反応後飽和酸性亜硫酸ソーダ溶液を加えた後ア
セトンを留去し、得られる残渣を塩化メチレンに
て抽出する。

抽出液は水、10%塩酸、水、飽和重炭酸ソーダ

水にて順次洗浄したのち、炭酸カリウムにて乾燥
する。

溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 溶媒: ク
ロロホルム)に付し、3β-O-(ヒープチルジメチルシ
リル)-7--(ヒープチルジメチルシリルオキシ)-
8,22,23-トリヒドロキシ-7,8-ジヒドロ
22,23-テトラヒドロビタミンD₂ 75mgを得る。
すなわち上記反応は次式の通りである。



IR スペクトル ν_{max} (CHCl₃) cm^{-1} : 3510

NMR スペクトル (CDCl₃) δ: 0.08(6H, S), 0.13
(6H, S), 0.80(9H, S), 0.93(9H, S),
3.20~3.90(3H, m), 4.98(2H, br s),
5.10(1H, d, J=10Hz), 5.30(1H, d, J=
10Hz)

マスペクトル (FD) m/e: 892(M⁺), 690, 672, 656,
648, 633, 617, 603, 590, 572

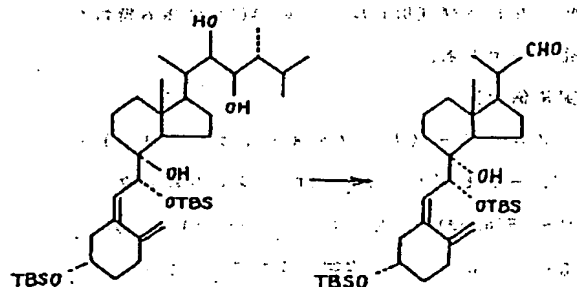
実施例(3)

3β-O-(ヒープチルジメチルシリル)-7-
-(ヒープチルジメチルシリルオキシ)-8,22,
23-トリヒドロキシ-7,8,22,23-テトラヒドロ
ビタミンD₂ 200mg のメタノール 10ml, 水 2 滴
の溶液に過剰のメタ過ヨウ素酸ソーダを加え、室
温にて2時間攪拌する。

メタノールを留去して得られる残渣を塩化メチ
レンに溶解し、水にて洗浄し、炭酸カリウムで乾
燥する。

溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー(シリカゲル5g, 溶媒: 塩
化メチレン)に付し、3β-O-(ヒープチルジメチルシリル)-7-
-(ヒープチルジメチルシリルオキシ)-20(S)-ヒープ
チル-8,10-ヒドロキシ-9,10-セコプレゲナ-
5(2):10(19)-ジエン 150mg を得る。
すなわち上記反応は次式の通りである。



IR スペクトル ν_{max} (CHCl₃) cm^{-1} : 3500, 1710

NMR スペクトル (CDCl₃) δ: 0.07(6H, S), 0.14
(6H, S), 0.80(3H, S), 0.87(9H, S),

0.91(9H,S), 1.07(3H,d, J=8Hz),
3.50~3.80(1H,m), 4.87(2H,brs),
5.07(1H,d, J=10Hz), 5.35(1H,d, J=10Hz), 9.53(1H,d, J=3Hz)

マスペクトル(FD)m/e: 590(M⁺), 575, 548, 533,
474, 458, 444, 440, 421

実施例(4)

7,8-ジヒドロキ-7,8-ジヒドロビタミンD₂ 400mg および 2,8-ルチジン840mg の乾燥塩化メチレン 50ml 溶液に氷冷下ヒープチルジメチルシリルトリフレート950mg を攪拌下滴下する。

反応液は室温にて13時間攪拌した後、塩化メチレン 50ml にて希釈し、水、10%塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム、水にて順次洗浄後、炭酸カリウムにて乾燥する。

溶媒留去後得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g、溶媒: n-ヘキサン)に付し、3β-O- (ヒープチルジメ

マスペクトル(FD)m/e: 772(M⁺), 715, 583, 509,
455, 391, 392

実施例(5)

3β-O- (ヒープチルジメチルシリル)-7,8-ジ- (ヒープチルジメチルシリルオキシ)-7,8-ジヒドロビタミンD₂ 600mg および N-メチルモルホリンN-オキシド 300mg のアセトン 20ml、水3ml の混液に、触媒量の四酸化オスミウムを含むヒープタノール3ml 溶液を加え、室温にて13時間攪拌する。

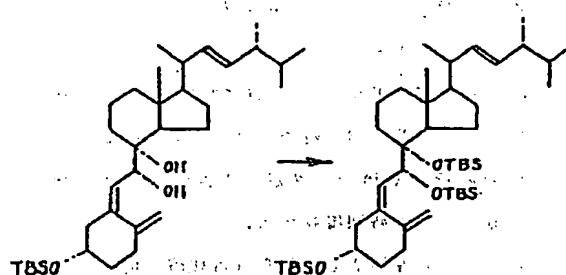
反応後、飽和酸性重炭酸ソーダ溶液を加えた後アセトンを留去し、得られる残渣を塩化メチレンにて抽出する。

抽出液は水、10%塩酸、水、飽和重炭酸ソーダ水にて順次洗浄した後、炭酸カリウムにて乾燥する。

溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5g、溶媒: クロロホルム)に付し、3β-O- (ヒープチルジ

チルシリル)-7,8-ジ- (ヒープチルジメチルシリルオキシ)-7,8-ジヒドロビタミンD₂ 1g を得る。

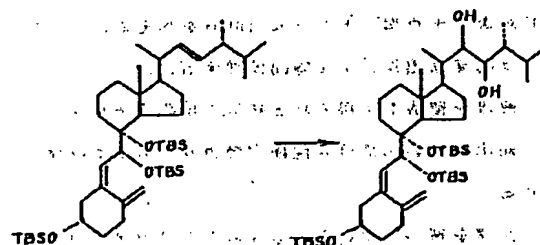
すなわち上記反応は次式の通りである。



NMR スペクトル(CCl₄) δ: 0.04(9H,S), 0.07
(9H,S), 0.80(27H,S), 3.40~4.00
(1H,m), 4.85(2H,brs), 4.95(1H,d,
J=10Hz), 4.98~5.20(2H,m), 5.40
(1H,d, J=10Hz)

メチルシリル)-7,8-ジ- (ヒープチルジメチルシリルオキシ)-22,23-ジヒドロキ-7,8,22,23-テトラヒドロビタミンD₂ 500mg を得る。

すなわち上記反応は次式の通りである。



IR スペクトル (max (CHCl₃)) cm⁻¹: 3500
NMR スペクトル(CCl₄) δ: 0.09(18H,S), 0.93
(27H,S), 3.40~4.00(3H,m), 4.95
(2H,brs), 5.03(1H,d, J=10Hz),

5,47(1H,d,J=10Hz)

マススペクトル(FD)m/e:772(M⁺-34),714,640,

583, 509,455,391

実施例(6)

3β-O-(ヒープチルジメチルシリル)-
7,8-ジ-(ヒープチルジメチルシリルオキシ)-
-22,23-ジヒドロキシ-7,8,22,23-テトラヒ
ドロビタミンD₂ 400mgのメタノール 10ml、水
2滴の溶液に過剰のメタ過ヨウ素酸ソーダを加
え、室温にて2時間攪拌する。

メタノールを留去して得られる残渣を塩化メチ
レンに溶解し、水にて洗浄し、炭酸カリウムで乾
燥する。

溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー(シリカゲル5g、溶媒; n
-ヘキサノン-酢酸エチルエステル(100:1 v/v))
に付し、3β,7,8-トリ-(ヒープチルジメチル
シリルオキシ)-20(S)-ツェルミル-9,10-セ
コプレグナ-5(Z),10(19)-ジエン250mgを得

515,339,323

実施例(7)

3β,7,8-トリ-(ヒープチルジメチルシリル
オキシ)-20(S)-ツェルミル-9,10-セコプレ
グナ-5(Z),10(19)-ジエン 200mgのメタノール
10ml および塩化メチレン5mlの溶液に氷冷攪拌
下水素化ホウ素ナトリウム 100mgを加える。

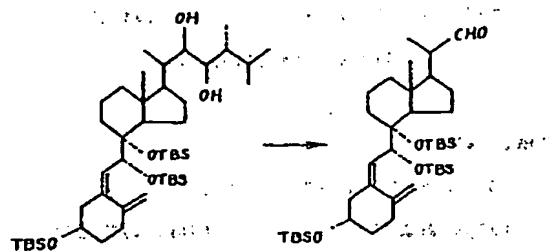
反応液は室温にて1時間攪拌する。

溶媒を留去して得られる残渣を塩化メチレンに
て抽出し、抽出液は水洗後炭酸カリウムにて乾燥
する。

溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー(シリカゲル2g、溶媒; n
-ヘキサノン-酢酸エチルエステル(100:3 v/v))
に付し、3β,7,8-トリ-(ヒープチルジメチル
シリルオキシ)-20(S)-ヒドロキシメチル-
9,10-セコプレグナ-5(Z),10(19)-ジエン
150mgを得る。

る。

すなわち上記反応は次式の通りである。

IRスペクトル ν_{\max} (CHCl₃) cm^{-1} :1720NMR スペクトル(CCl₄) δ : 0.07(18H,S),0.82

(27H,S),3.40~4.00(1H,m),4.95

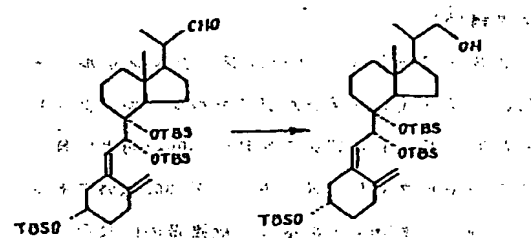
(2H,brs),5.00(1H,d,J=10Hz)

5.46(1H,d,J=10Hz),9.50(1H,d,J=

2.5Hz)

マススペクトル(FD)m/e:704(M⁺),647,640,572,

すなわち上記反応は次式の通りである。

IRスペクトル ν_{\max} (CHCl₃) cm^{-1} :3600NMR スペクトル(CCl₄) δ : 0.07(18H,S),0.94

(27H,S),3.10~3.90(3H,m),4.95

(2H,brs),5.00(1H,d,J=10Hz)

5.46(1H,d,J=10Hz)

マススペクトル(FD)m/e:706(M⁺),648,574,517,

455,443,389,381

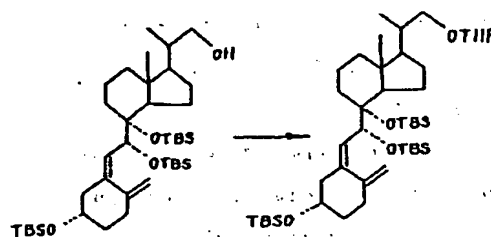
実施例(8)

3β,7,8-トリ- (ヒ-ブチルジメチルシリル
オキシ) -20(S) -ヒドロキシメチル-9,10-セ
コプレグナ-5(Z),10(19) -ジエン1gおよびジヒ
ドロピラン180mgの塩化メチレン 50ml溶液に氷
冷下触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え室温
にて1時間攪拌する。

反応液は飽和重炭酸ナトリウム溶液にて洗浄後
炭酸カリウムにて乾燥する。

溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g、溶
媒: n-ヘキサン-酢酸エチルエステル(100:
1 v/v)) に付し、3β,7,8-トリ- (ヒ-ブチル
ジメチルシリルオキシ) -20(S) -テトラヒ
ドロピラニルオキシ9,10-セコプレグナ-5(Z),
10(19)-ジエン1gを得る。

すなわち上記反応は次式の通りである。



NMR スペクトル (CCl₄) δ: 0.07(18H,S), 0.90
(27H,S), 3.20~4.00(5H,m), 4.47
(1H,brs), 4.94(2H,brs), 5.00(1H,
d, J=10Hz), 5.44(1H,d, J=10Hz)

マススペクトル (FD) m/e: 790(M⁺), 788, 733, 688,
659, 648, 633, 601, 557, 527, 511,
497, 483, 455

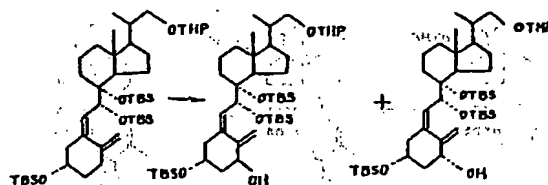
実施例(9)

3β,7,8-トリ- (ヒ-ブチルジメチルシリル
オキシ) -20(S) -テトラヒドロピラニルオキシ
メチル-9,10-セコプレグナ-5(Z),10(19) -ジ
エン1gおよび二酸化セレン400mgの塩化メチレン
100mlとアセトニトリル 10mlの懸濁液を攪拌下
18時間加熱還流する。

反応液は10%苛性ソーダ水、水にて洗浄後、炭
酸カリウムにて乾燥する。

溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g、溶
媒: n-ヘキサン-酢酸エチルエステル(100:
2 v/v)) に付し、第一フラクションより3β-
7,8-トリ- (ヒ-ブチルジメチルシリルオキ
シ) -1α-ヒドロキシ-20(S) -テトラヒド
ロピラニルオキシメチル-9,10-セコプレグナ-
5(Z),10(19) -ジエン120mgを得る。

すなわち上記反応は次式の通りである。



IRスペクトル ν_{max} (CHCl₃) cm⁻¹: 3600

NMR スペクトル (CCl₄) δ: 0.07(18H,S), 0.93
(27H,S), 3.20~3.83(5H,m), 4.40
(1H,brs), 4.50(1H,brs), 5.02(1H,
d, J=10Hz), 5.17(2H,brs), 5.70
(1H,d, J=10Hz)

マススペクトル (FD) m/e: 808(M⁺), 790, 750, 694,

880, 543, 510, 481, 438, 403

第二フラクションより3 β , 7, 8-トリ- (1-
ブチルジメチルシリルオキシ)-1 β -ヒドロ
キシ-20(S)-テトラヒドロピラニルオキシメチ
ル-9, 10-セコプレグナ-5(Z), 10(19)-ジエン
883mgを得る。

IRスペクトル ν_{\max} (CHCl₃) cm^{-1} : 3600

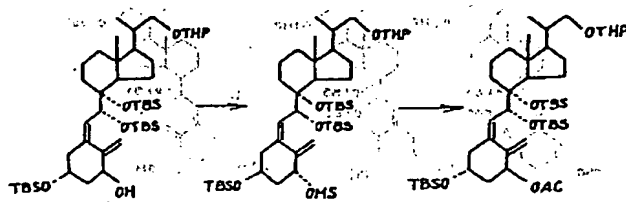
NMR スペクトル (CCl₄) δ : 0.07(18H, S), 0.93
(27H, S), 3.20~4.10(8H, m), 4.50
(1H, brs), 5.03(1H, d, J=10Hz),
5.10(1H, brs), 5.31(1H, brs), 5.60
(1H, d, J=10Hz)

マスペクトル (FD) m/e : 806(M^+), 780, 778, 750,
678, 511, 481, 439, 410

実施例(10)

3 β , 7, 8-トリ- (1-ブチルジメチルシリ
ルオキシ)-1 β -ヒドロキシ-20(S)-テトラ
ヒドロピラニルオキシ-9, 10-セコプレグナ-
5(Z), 10(19)-ジエン880mg, ピリジン0.4mlお

すなわち上記反応は次式の通りである。

IRスペクトル ν_{\max} (CHCl₃) cm^{-1} : 1730

NMR スペクトル (CCl₄) δ : 0.07(18H, S), 0.93
(27H, S), 1.97(3H, S), 3.30~4.20
(5H, m), 4.50(1H, brs), 5.10(1H,
d, J=10Hz), 5.37(1H, brs), 5.43
(1H, brs), 5.53(1H, brs), 5.73
(1H, d, J=10Hz)

よび触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの塩化
メチレン 50ml溶液に氷冷下メタンスルホニル
クロリド150mgを脱拌下滴下する。

反応液は30分間室温にて脱拌後水、10%塩酸、
飽和重炭酸ナトリウム溶液、水にて順次洗浄後、
硫酸ナトリウムにて乾燥する。

溶媒を留去して得られる残液を精製することな
く直ちに次の反応にて使用する。

上記メシレートおよび酢酸セシウム800mgと18-
クラウシン-8 300mgのベンゼン 50ml、懸濁液
をDean-Stark 装置下に18時間加熱還流する。

反応液は水洗後硫酸ナトリウムにて乾燥する。

溶媒を留去して得られる残液をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー〔シリカゲル5g、溶媒: n-
ヘキサン-酢酸エチルエステル (100:2 v/v)〕
に付し、1 α -アセトキシ-3 β , 7, 8-トリ-
(1-ブチルジメチルシリルオキシ)-20(S)-
テトラヒドロピラニルオキシメチル-9, 10-セコ
プレグナ-5(Z), 10(19)-ジエン500mg得る。

マスペクトル (FD) m/e : 848(M^+), 820, 792, 718,
677, 497, 439, 410

実施例(11)

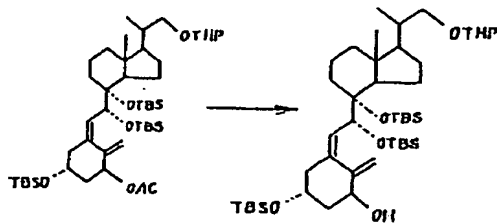
1 α -アセトキシ-3 β , 7, 8-トリ- (1-
ブチルジメチルシリルオキシ)-20(S)-テ
トラヒドロピラニルオキシ-9, 10-セコプレグナ
-5(Z), 10(19)-ジエン480mgの塩化メチレン
50ml溶液に10%メタノール性苛性ソーダ溶液
2mlを加え室温にて15時間脱拌する。

反応後、反応液は水洗後炭酸カリウムにて乾燥
する。

溶媒を留去して得られる残液をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー〔シリカゲル5g、溶媒: n-
ヘキサン-酢酸エチルエステル (100:2 v/v)〕
に付し、第一フラクションより、3 β , 7, 8-トリ-
(1-ブチルジメチルシリルオキシ)-1 α -
ヒドロキシ-20(S)-テトラヒドロピラニルオ
キシメチル-9, 10-セコプレグナ-5(Z), 10(19)-
ジエン322mgおよび第二フラクションより

3β,7,8-トリ- (1-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1β-ヒドロキシ-20(S) - テトラヒドロピラニルオキシメチル-9,10-セコプレグナ-5(2),10(18) - ジエン82mgを得る。

すなわち上記反応は次式の通りである。



《発明の効果》

本願請求項(1)に係る化合物は、上記の如く新規物質であり、前記の如くビタミンDとして極めて有用な物質を提供することができる。

請求項(2)の方法によるときは、7,8-ジヒドロシキビタミンD₂あるいはその誘導体分子のC(22);(23)結合を選択的に開裂することで請求項(1)の新規物質を容易に得ることができる。

請求項(3)の方法にあつては選択的C(22);(23)開裂反応およびアリール酸化によりC(1)位に一つの酸素官能基を直接に付けるようにしたこと、有効な新物質を画期的に効率よく提供することができる。

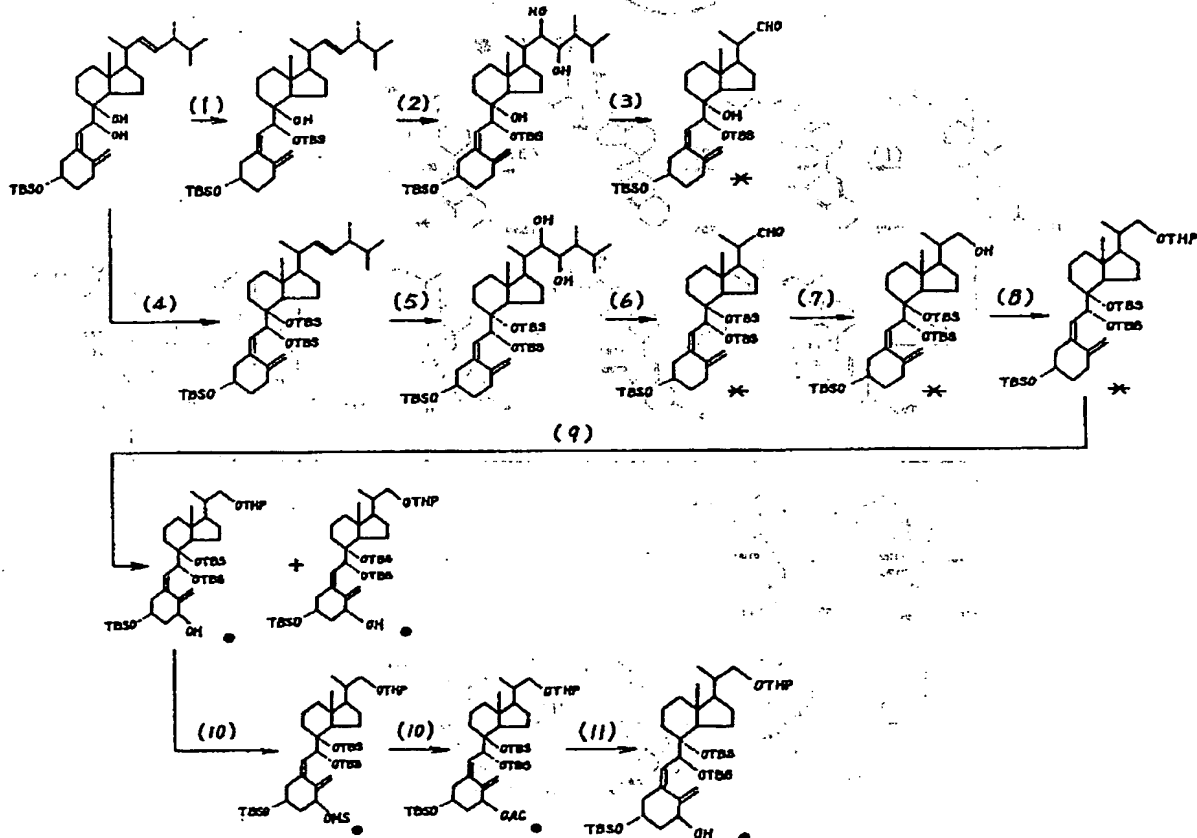
4 図面の簡単な説明

図は、本願に係る方法の全体工程説明図である。

る。

これらの成績体は前記実施例(8)で得られた標品と、各種機器データが完全に一致したことにより同定確認した。

代理人 弁理士 斎藤 義雄



手続補正書(方式)

平成 1 年 6 月 28 日

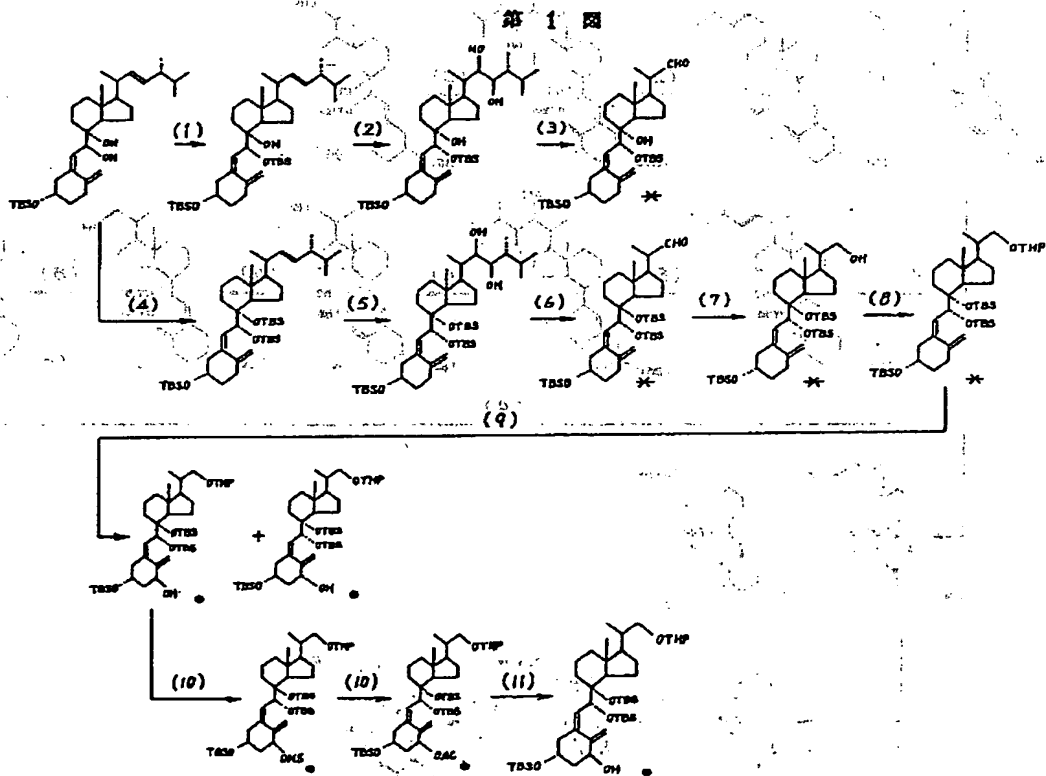
特許庁長官 殿

通

- 1 事件の表示 特願平1-35782
- 2 発明の名称 22,23-セコ-1,7,8-トリヒドロキシビタ
ミンDあるいはその誘導体とその製造方法
- 3 補正をする者
本件との関係 特許出願人
株式会社 ほくさん
- 4 代理人 〒100 東京都千代田区有楽町1丁目6番6号小谷ビル
電話 (591) 8781・(580) 6812
(9043) 弁理士 斎藤 義雄
- 5 補正命令の日付 (平成 1 年 5 月 30 日)
- 6 補正の対象
明細書の「図面の簡単な説明」の欄と図面。
- 7 補正の内容
1) 明細書第40頁15行目の「図は、」を「第1図は、」と補正
します。
2) 図面を別紙の通り補正します。

吉

特許庁
1. 6. 29
改訂第二版



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.